Aus dem Physiologischen Institut der Universität Berlin

Über die Wirkungssteigerung sympathischer Reize durch Veritol und Kokain

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Alexander Siniossoglou

aus Berlin

Tag der Promotion: 26. 2. 1941

1940

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg

M 427

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. *Kreuz*
Referent: Prof. Dr. *Trendelenburg*

Sonderdruck aus
„Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere"
243. Band, 4. Heft
(Verlag von Julius Springer, Berlin W 9)

Dem Andenken meines Vaters

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153504_0259

Über die Wirkungssteigerung sympathischer Reize durch Veritol und Kokain.

Von

A. Siniossoglou.

Bei ihren Untersuchungen über die Wirkung des Ephedrins und seiner Abkömmlinge auf die sympathischen Nerven, die zum Teil auch an der entnervten Kaninchenpupille angestellt wurden, konnten *Drake* und seine Mitarbeiter[1] zeigen, daß das Ephedrin nur an der normalen Pupille eine Erweiterung brachte, während die entnervte Pupille gar nicht oder nur in ganz geringem Maße beeinflußt wurde. Den gleichen Befund stellten die Verfasser für das Cocain auf. Daß es sich bei dieser Ephedrinwirkung um eine „Sensibilisierung" adrenergischer Reize handelt, ist schon von *Schaumann*[2] beschrieben worden. Tatsächlich haben auch in jüngster Zeit *Gaddum* und *Kwiatkowski*[3] das Wesen dieses Vorganges klargestellt: Sie fanden, daß das Ephedrin in vivo und in vitro durch Blockierung der Aminooxydasen die Adrenalinzerstörung hemmt und auf diese Weise die Wirkung einer Adrenalininjektion oder einer Reizung adrenergischer Fasern steigert.

Vom Veritol, β-(p-Oxyphenyl-)isopropyl-methylamin, sind nun gleichfalls Tatsachen bekannt, die die Gedanken über seinen Wirkungsmechanismus in diese Richtung lenken. So stellten *Rein*[4] und *Koch*[5] fest, daß nach Veritol eine Steigerung der pressorischen Reflexe bei einer Drucksenkung im Carotissinus auftrat. Vor allem aber zeigte sich, daß das Veritol, nachdem es im Anschluß an die Untersuchungen von *Rein* in die Therapie eingeführt wurde, auch per os wirksam war, während Tierversuche mit unmittelbarer Injektion in die Vena portae die Feststellungen ergaben, daß es in der Leber seine Wirksamkeit verliert. Es müssen also die geringen Mengen, die bei oraler Verabreichung trotz der schnellen Zerstörung in der Leber doch noch in den Gesamtkreislauf gelangen, deutliche Wirkungen entfalten können. Ferner stellte sich bei der klinischen Anwendung des Mittels heraus, daß seine Wirkung im Kollaps eine viel geringere ist, also dann, wenn der Tonus, d. h. die Zahl der dauernd einlaufenden Impulse über die adrenergischen Fasern, vermindert ist.

Im Anschluß an die Untersuchungen von *Munch* und *Hartung*[6] war nun anzunehmen, daß sich bei der Wirkung des Veritols ähnliche Vorgänge abspielen, wie sie oben für das Ephedrin angedeutet wurden.

Wir stellten uns nun die Aufgabe, 1. zu untersuchen, ob durch eine Veritolgabe die Wirkung einer Adrenalininjektion oder einer Sympathicusreizung in ihrer Stärke und in ihrem Verlauf verändert wird; 2. zu untersuchen, inwieweit die Wirkung des Veritols in einer direkten Einwirkung

auf die glatte Muskulatur besteht; 3. mit unseren Untersuchungen einen Beitrag zur Frage der Erregungsübertragung zu liefern. Schließlich nahmen wir Vergleichsversuche mit Cocain vor, da nach den Literaturangaben dessen Wirkung in Hinsicht auf die „Sensibilisierung" der des Ephedrins in vielen Punkten ähnlich ist.

Als geeignetes Objekt für unsere Untersuchungen wählten wir die Pupille. Dort ist die Möglichkeit gegeben, die auf ihre „sensibilisierende" Wirkung zu prüfende Substanz lokalisiert anzuwenden, ohne daß Änderungen im Gesamtkreislauf ausgelöst werden, die Gegenmaßnahmen erfordern und so die Beurteilung erschweren können.

Methode.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen in Urethannarkose. Die Reizung der pupillodilatatorischen Fasern geschah durch Kondensatorentladungen oder durch Wechselströme von 20—40 Hz am durchschnittenen Halssympathicus. Verwandt wurden versenkbare Ag-AgCl-Elektroden mit einem Elektrodenabstand von 5 mm. Zur Reizung mit Kondensatorentladungen verwandten wir die von *Schneider* und *Maltesos* [7] beschriebene Apparatur, die eine beliebige Änderung von Reizzahl, Reizintervall und Reizdauer des einzelnen Reizes gestattet. Die Wechselströme wurden durch einen Elektronenröhren-Schwingungskreis erzeugt. Vor jedem Versuch wurde der Halssympathicus präganglionär durchschnitten.

Die Messung der Pupillenweite erfolgte mit der von *Maltesos* [8] ausgearbeiteten photoelektrischen Methode, die eine fortlaufende Registrierung gestattet.

Das Veritol wurde in verschiedenen Konzentrationen in den Bindehautsack instilliert, ebenso auch in den Vergleichsversuchen das Cocain. Die Adrenalininjektion erfolgte durch eine Kanüle in die Vena femoralis.

Ergebnisse.

Bei den Untersuchungen der Frage, ob durch eine *Veritol*-Gabe der mydriatische Effekt einer Adrenalininjektion in seiner Verlaufsform verändert wird, ergaben sich folgende Befunde:

Wie die Abb. 1a—1c zeigen, wird die Adrenalinwirkung bei intravenöser Injektion gleicher Mengen mit gleichen Geschwindigkeiten zunehmend stärker. Diese Verstärkung betrifft aber nicht allein die Höhe des Ausschlages, sondern vor allen Dingen die Wirkungsdauer, so daß der Gesamteffekt eine wesentliche Steigerung erfährt gegenüber den Injektionen vor Veritol.

Die Abb. 1a zeigt einen Dilatationseffekt der Pupille, wie er nach intravenöser Injektion von 20 γ Adrenalin entsteht. 70 Min. nach Instillation von Veritol (Verdünnung 1 : 1250) wurden ebenfalls 20 γ Adrenalin injiziert (Abb. 1b). Es ist jetzt eine wesentliche Steigerung der Wirkung in bezug auf ihre Höhe und ihre Dauer zu erkennen. 2 Stunden nach dieser ersten Veritolgabe wurde die Kurve der Abb. 1c aufgenommen: Es ist trotz der langen Zeit, die vergangen ist, nur eine ganz geringe Wirkungsverminderung in Hinsicht auf die Dauer zu konstatieren. Daraufhin wurde noch einmal Veritol gegeben, und zwar

in derselben Konzentration wie oben und 55 Min. danach die Kurve 1d aufgenommen. Sie zeigt, daß jetzt der Ausschlag auf die gleiche Adrenalininjektion hin sich zwar in seiner Höhe nicht mehr verändert, jedoch ist die Veränderung sehr wesentlich, wenn man die Dauer der Rückkehr zum Ausgangspunkt betrachtet. Es ist also mit der Verstärkung der lokalen Konzentration des Veritols auch die Gesamtwirkung einer Adrenalininjektion erheblich gestiegen.

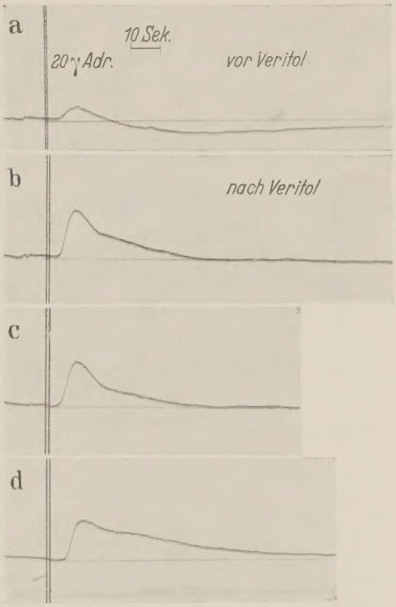

Abb. 1. Photoelektrische Registrierung der Pupillenweite. Das Galvanometer ist so gepolt, daß ein Kurvenausschlag nach oben eine Pupillenerweiterung bedeutet. Verschiedene Reaktionsabläufe nach intravenöser Injektion von 20 γ Adrenalin in die Femoralvene. 2 cm entsprechen in den auf 1/3 verkleinerten Abb. jeweils einer Minute.
Abb. 1a. Dilatationseffekt vor Veritol.
Abb. 1b. 70 Min. nach Veritol, Verd. 1:1250, ein Tropfen in den Bindehautsack. Der Effekt ist in bezug auf die Höhe und die Dauer gesteigert. Abb. 1c. Adrenalineffekt 2 Std. nach der obigen Veritolgabe. Geringe Wirkungsverminderung. Abb. 1d. Adrenalineffekt 55 Min. nach einer nochmaligen Veritolinstillation derselben Konzentration. Keine Änderung mehr in bezug auf die Höhe, jedoch wesentliche Verlängerung der Rückkehrdauer und somit weitere Steigerung der Gesamtwirkung.

Einen Vergleichsversuch mit Cocain zeigen die Abb. 2a—2c. Es stellte sich heraus, daß nach Instillation einer 2% igen Lösung von Cocain die Wirkung einer Adrenalininjektion ganz entsprechend derjenigen verläuft, wie wir sie nach einer hohen Veritolkonzentration fanden. Es wurde vor der Cocaingabe die Wirkung einer Injektion von 10 γ und einer von 20 γ Adrenalin registriert (Abb. 2a): Wir sehen, daß mit Steigerung der Dosis die Effekte und damit auch die Wirkungsdauer ansteigt.

Würde es sich bei der „Cocainsensibilisierung" um eine Steigerung der Permeabilität handeln, wie *Cannon* und *Rosenblueth* [9] annehmen, so wäre zu erwarten, daß nach Cocain durch eine niedrige Adrenalindosis gleichartige Wirkungsverläufe zu erzielen sind, wie sie vorher eine hohe Dosis brachte. Ausschlagshöhe und Dauer müßten gleichmäßig ansteigen, solange die Effekte untermaximal sind. Wir sehen aber in Abb. 2b und 2c, daß die Erhöhung der Adrenalinwirkung nach Cocain weniger die Ausschlagsgröße als besonders die Dauer betrifft. Der dargestellte Versuch stellt in dieser Hinsicht allerdings einen Extremfall dar, da hier die Ausschlagsgröße kaum erhöht, aber die Wirkungsdauer besonders verstärkt wurde. In allen Versuchen mit Veritol und Cocain wurde aber

in dieser Hinsicht Gleichartiges gefunden. Abb. 2c zeigt ferner einen Befund, der hin und wieder erhoben werden konnte. Bei starker Dilatation kam es dabei zu plötzlichen stufenweisen Lösungen des Dilatators ohne ersichtliche Ursache. Diese Tatsache erschwerte den Vergleich von Gesamtwirkung und injizierter Konzentration des Adrenalins.

In der Abb. 3 werden Effekte gezeigt, wie wir sie durch *Reizung* des durchschnittenen *Halssympathicus* vor und nach Veritol fanden. Es ergab sich aus diesen Reizversuchen, daß durch das Veritol die Effekte einer Sympathicusreizung erheblich zu steigern sind. Auch hier wieder betrifft die Verstärkung mehr die Effektdauer als die Höhe. Die Abb. 3a zeigt einen fast maximalen Reiz vor der Veritolgabe. Wir sehen, daß

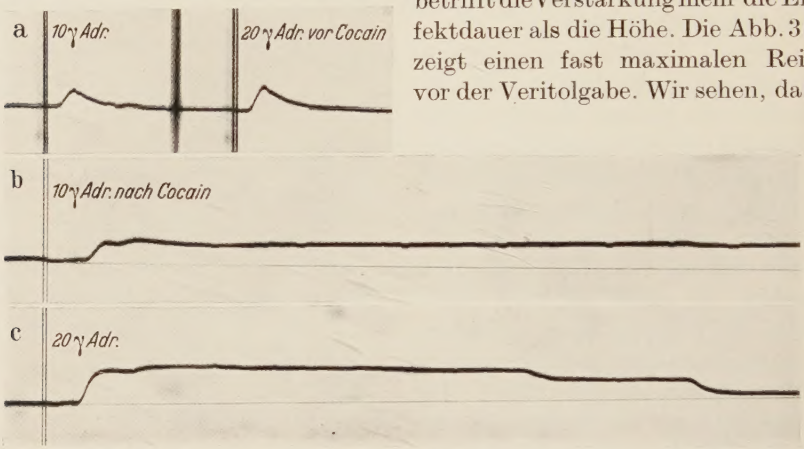

Abb. 2. Vergleichsversuch mit Cocain. Alles übrige wie Abb. 1. (2 cm Abszisse = 1 Min.). Abb. 2a. Wirkung einer intravenösen Injektion von 10 und 20 γ Adrenalin in die Femoralvene. Steigerung der Dosis bringt entsprechende Steigerung der Wirkung. Abb. 2b. Effekt einer Injektion von 10 γ Adrenalin 35 Min. nach Cocain. Abb. 2c. 20 γ Adrenalin 70 Min. nach Cocain. In beiden Fällen ist eine starke Verlängerung der Effekte hervorstechend. Abb. 2c gibt gleichzeitig ein Beispiel für die manchmal beobachtete, im Text geschilderte, plötzliche Lösung einer starken Dilatation.

nach einem schnellen Anstieg der Kurve bis zur fast maximalen Dilatation der Pupille deren Weite nach Beendigung des Reizes rasch zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Nach der Veritolgabe (Verdünnung 1 : 20) dagegen mußten wir einen weit untermaximalen Reiz anwenden, um auf ungefähr die gleiche Ausschlagshöhe zu kommen, wie sie der stärkere Reiz vorher erbrachte. Dabei fällt auf, daß der Anstieg der Kurve etwas langsamer ist (Abb. 3b). Die Rückkehr zur Ausgangslage ist außerordentlich verlängert. Der zweite Teil dieser Kurve zeigt ein Stück, das nach 4 Min. geschrieben wurde. Es geht deutlich daraus hervor, daß nach dieser langen Zeit die Pupille immer noch etwas dilatiert ist. Um zu zeigen, daß die derart verlangsamte Rückkehr nicht etwa abhängig ist von der langen Reizdauer, bringen wir in der Abb. 3c einen kurzen maximalen Reiz nach der obigen Veritolgabe. Durch diesen Maximalreiz wurde in 10 Sek. dieselbe Höhe erreicht wie in den beiden oben gezeigten Kurven,

und auch hier ist die Rückkehr zum Ausgangspunkt erheblich verlangsamt gegenüber den Reizen vor Veritol.

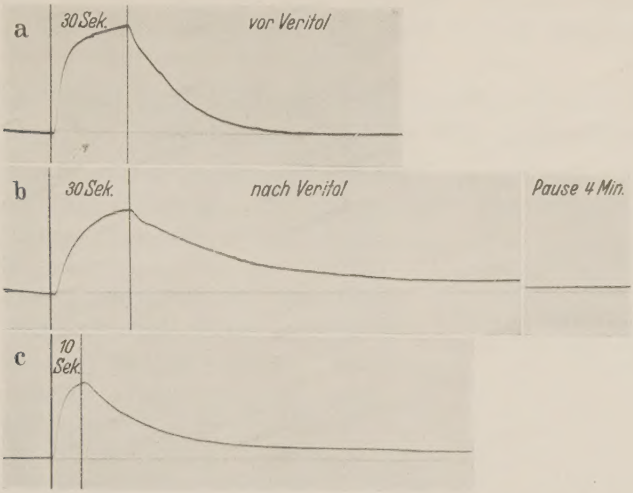

Abb. 3. Effekte einer Sympathicusreizung vor und nach Veritol. (Reizung mit angenähert sinusförmigem Wechselstrom; Frequenz 35 Hz; 0,04 mA.)
Abb. 3a. Maximalreiz vor Veritol. Nach Beendigung des Reizes sofortige Rückkehr des Effektes zum Ausgangspunkt. Abb. 3b. Reizung 30 Min. nach Instillation von Veritol in den Bindehautsack, 1 Tr. einer Verd. 1 : 20. Hier mußte untermaximale Reizstärke angewandt werden, um die gleiche Ausschlagshöhe zu erhalten. Die starke Verlängerung der Rückkehrdauer ist ersichtlich: Es wurde ein Zwischenstück von 4 Min. ausgeschnitten. Abb. 3c. Maximalreiz nach Veritol, Verd. 1 : 20, bei verkürzter Reizdauer (10 Sek.). Die Verlängerung der Rückkehrdauer ist auch hier deutlich.

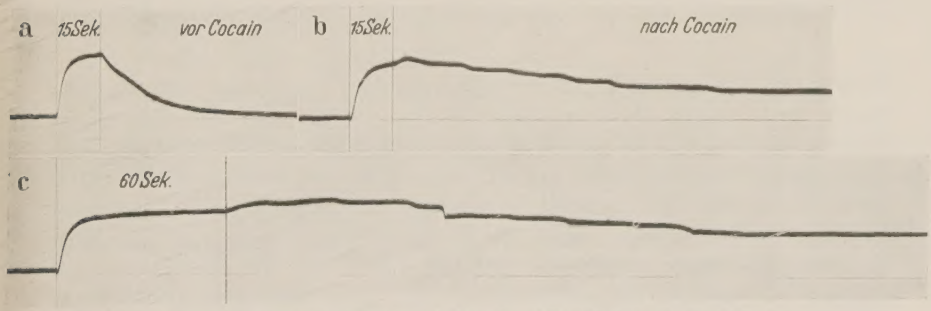

Abb. 4. Vergleichsversuch mit Cocain. Alles übrige wie in Abb. 3.
Abb. 4a. Übermaximaler Reiz vor Cocain. Reizdauer 15 Sek. Abb. 4b. Entsprechender Reiz 90 Min. nach Cocain. Abb. 4c Wirkung einer Verlängerung der Reizdauer. Auch hier starke Verlängerung des Effektes und eine Steigerung der Gesamtwirkung. Nach der letzten Reizung (4c) blieb die Pupille über $^1/_2$ Std. erweitert.

Wir stellten auch hier wieder einen Vergleichsversuch mit *Cocain* an, wobei sich ergab, daß die Reizeffekte nach Cocaininstillation denen nach einer Veritolgabe entsprechen. Die Abb. 4a zeigt einen Vergleichsreiz vor Cocain, 4b nach Instillation einer 2%igen Cocainlösung.

Auch hier ist die Effektdauer und die Gesamtwirkung erheblich gesteigert. Besonders kraß wird die Effektdauer bei längerer Reizung erhöht (Abb. 4c). Es wird hier wie nach Veritol durch einen lang dauernden Reiz (1 Min.) die Pupille für mehr als $^1/_2$ Stunde erweitert.

Es sei vermerkt, daß nach einer Veritolgabe durch Cocain eine weitere Wirkungsverstärkung nicht erreicht werden konnte.

Eine weitere Folge der Veritolwirkung zeigte sich bei Versuchen mit wiederholten *Reizserien* (Abb. 5a und 5b). Diese Versuche bringen als Ergebnis eine starke Superposition der Effekte als eine Folge der Effektverlängerung nach Veritol. Vor Veritol (Abb. 5a) waren auch bei sehr starken

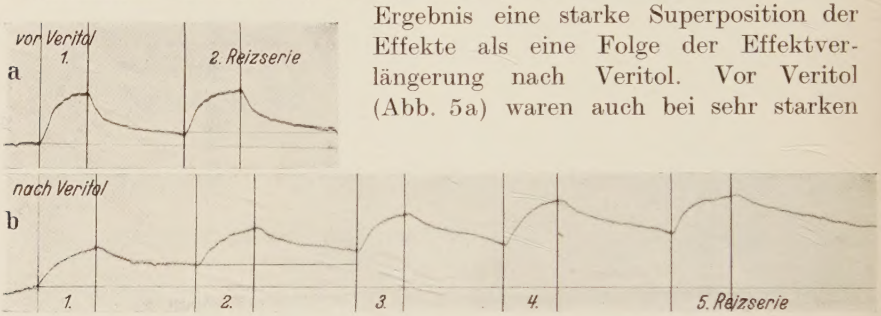

Abb. 5. Wiederholte Reizserien vor und nach Veritol. (Kondensatorentladung; Reizabstand $^1/_{10}$ Sek.; R C = 11 msec; 25 Volt bei 7000 Ω im Hauptschluß und 3000 Ω im Nebenschluß zur Elektrode; Gesamtreizdauer jeder Serie jeweils 22 Sek.)
Abb. 5a. Starke, aber untermaximale Reizserien vor der Veritolgabe. Reizdauer 22 Sek., Abstand der Reizserien 40 Sek. Maximale Wirkung schon in der zweiten Serie erreicht, die dritte Serie brachte keine weitere Erhöhung des Ausschlages. Abb. 5b. Reizserien nach Veritol, Verd. 1 : 20. Schwache Reizstärke, um nicht sofort lang dauernde maximale Dilatation zu bekommen. Reizdauer 22 Sek., Abstand der Serien 40 Sek. Erst nach dem sechsten oder einem späteren Reiz stellt sich die maximal erreichbare Ausschlagshöhe ein.

Reizen mit verlangsamter Rückkehr nur zwei Reizserien von 20 Sek. Dauer und einem Abstand von 40 Sek. nötig, um die für diese Reizart maximale Wirkung zu erhalten. Bei der dritten Reizung war kein Anstieg über das in der zweiten Serie erreichte Maß zu beobachten. Nach Veritol (Abb. 5b) mußte eine niedrigere Reizstärke gewählt werden, weil bei starken Reizen schon durch eine einzige Reizserie eine lang dauernde maximale Dilatation erreicht wird, wie wir das in Abb. 3 zeigten. Bei solchen Reizserien fanden wir nun, daß nach der Veritolgabe erst nach dem sechsten oder einem späteren Reiz ein Maximum erreicht wird. Es läßt sich also nach Veritol auch mit Reizserien niedriger Reizstärke durch deren Wiederholung in gewissen Zwischenräumen maximale Dilatation erreichen, was vorher auch bei kürzeren Abständen der einzelnen Serien nicht möglich war. Vielleicht läßt sich aus solchen Versuchen der Schluß ziehen, daß durch das Veritol die Summationszeit des Systems verlängert wird. Doch bedarf diese Frage noch einer eingehenden Untersuchung mit genauer Festlegung der Reizzahl-Spannungs-

kurve vor und nach Veritol, da es sich auch um eine Veränderung der Kontraktionsform des glatten Muskels handeln könnte.

Nach den bisher dargestellten Versuchen schien es wahrscheinlich, daß die Veritolwirkung im wesentlichen darin besteht, daß sie die Auswirkung der normalen tonischen Impulse verstärkt. Dabei ist allerdings eine noch daneben bestehende adrenalinähnliche Wirkung mit direkt muskulärem Angriff nicht auszuschließen. Um diese Frage zu prüfen, durchschnitten wir im akuten Versuch einseitig präganglionär den Halssympathicus, injizierten Veritol in verschiedenen Konzentrationen in die Femoralvene und beobachteten bzw. photographierten beide Pupillen bei stets gleichbleibender Beleuchtung (Abb. 6). Bei niedriger Veritoldosierung sahen wir nur auf der Seite mit intaktem Halssympathicus eine lang anhaltende Pupillenerweiterung. Bei größerer Dosierung trat allerdings auch auf der Seite mit durchschnittenem Halssympathicus Pupillenerweiterung auf. Jedoch blieb diese stets zurück gegenüber der Seite mit intakter Innervation. Auch reagierte die Pupille auf langen Lichteinfall, während sie auf der Seite mit intakter Innervation auch bei lang dauerndem Lichteinfall und nach dem Tode maximal erweitert blieb.

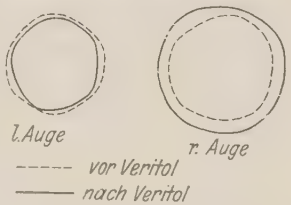

Abb. 6. Pupillenweiten nach linksseitig präganglionärer Durchschneidung des Halssympathicus, nach photographischen Aufnahmen gezeichnet. Die Aufnahmen wurden bei immer gleichbleibender Beleuchtungsintensität gewonnen. Vor Veritol etwa 223 qmm linke Pupille, die rechte 264 qmm. Nach Veritol 0,5 mg i. v. linke Pupille etwa 196 qmm, rechte Pupille etwa 382 qmm. Die über den Sympathicus einlaufenden Impulse erweitern die rechte Pupille besonders stark, wenn diese durch Veritol vorher „sensibilisiert" wurde, während sich die Pupille mit durchschnittenem Halssympathicus bei geringer Veritoldosierung nicht erweitert.

Bei hoher lokal applizierter Konzentration, wie sie allerdings bei intravenöser Injektion niemals erreicht wird, konnte schließlich in

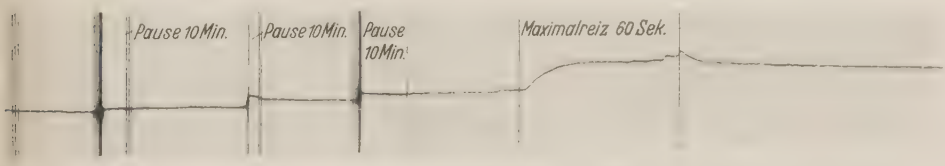

Abb. 7. Direkte Veritolwirkung auf die Pupillenweite. Vor Beginn der Kurve wurde Veritol in Verd. 1 : 20 in den Bindehautsack instilliert. Die Dilatationsstufen wurden im Zeitraum von 30 Min. aufgenommen. Ein anschließender Maximalreiz, Dauer 60 Sek., bringt lang bestehende maximale Dilatation.

einigen Fällen nach akuter Durchschneidung des Halssympathicus und nach einer mehrere Tage zuvor erfolgten Exstirpation des obersten Halsganglions eine maximale Pupillenerweiterung ausgelöst werden. Dies scheint uns darauf hinzuweisen, daß das Veritol tatsächlich neben seinem „sensibilisierenden" Effekt auch eine adrenalinähnliche direkte Wirkung auf den glatten Muskel besitzt.

Dasselbe Ergebnis bei etwas anderer Versuchsanordnung zeigt Abb. 7. Es wurde hier wie in anderen Versuchen der Effekt einer Veritolinstallation allein auf die Pupillenweite registriert. Wie auch aus der Abb. 7 zu ersehen ist, steigt die Pupillenweite im Laufe von 30—60 Min. langsam an, jedoch ist die Erweiterung nur gering. Durch Reizserien in kürzeren oder längeren Abständen mit schwächeren oder stärkeren Reizen läßt sich aber regelmäßig eine lang anhaltende maximale Pupillenerweiterung erzielen. In unserem Versuch ist das durch eine einzige Reizserie von 60 Sek. Dauer geschehen.

Besprechung der Ergebnisse.

Es ließ sich also durch unsere Versuche feststellen, daß durch das Veritol in geeigneter Dosierung eine Effektverstärkung sowohl einer Adrenalininjektion wie auch einer Reizung adrenergischer Fasern bewirkt wird. Diese Effektverstärkung beruht dabei mehr auf einer Verlängerung als auf einer Erhöhung der Einzelwirkung, so daß die Gesamtwirkung eine erhebliche Steigerung erfährt. Die Summationsfähigkeit wird deutlich erhöht, so daß vorher knapp unterschwellige Reizserien wirksam werden und solche, die vorher kaum überschwellig waren, durch fortgesetzte Effektsteigerung zu einer maximalen Dilatation führen können.

Die ganzen festgestellten Wirkungen scheinen uns aber am besten deutbar zu sein durch die Befunde von *Gaddum* und *Kwiatkowski*, die, wie in der Einleitung bereits erwähnt, den „Sensibilisierungsmechanismus" durch eine Blockade der Adrenalinzerstörung durch Ephedrin und ephedrinähnliche Körper erklären. Es läßt sich aber nicht ausschließen, daß die „sensibilisierende" Wirkung des Veritols in einer Änderung des Kontraktionsmechanismus der glatten Muskulatur besteht. Danach würde der glatte Muskel so verändert, daß er bei gleicher Empfindlichkeit für physiologische Reize auf diese jeweils mit einer längeren Kontraktion reagieren würde. Durch eine so bedingte Erhöhung der Superpositionsfähigkeit könnte auch die gefundene Vergrößerung des Gesamtausschlags erklärt werden.

Jedenfalls scheinen aber unsere Versuche eine weitere Deutungsmöglichkeit auszuschließen, nämlich daß die Veritolwirkung auf einer echten Sensibilisierung, d. h. auf einer Empfindlichkeitssteigerung am Wirkungsort beruhe. In diesem Falle wäre nämlich zu erwarten, daß die Effekte bei Adrenalininjektionen und Nervenreiz vor und nach Veritol gleichartig verliefen und daß nur Unterschiede auftreten in der erforderlichen Reizstärke und Schwellenkonzentration des Adrenalins. Wir haben aber schon darauf hingewiesen, daß die Effekte durch das Veritol in ihrem ganzen Ablauf verändert werden, daß vor allen Dingen die Wirkungsdauer erhöht wird. Die eben dargestellten Überlegungen scheinen uns in gleicher Weise gültig zu sein für die Erklärungsversuche der Cocainwirkungen. Auf Grund ihrer Untersuchungen der Aktionsströme an der Membrana nictitans kamen *Cannon* und *Rosenblueth*[9] zum Schluß, daß die Cocainsensibilisierung auf einer Erhöhung der Permeabilität für den chemischen Überträger beruhe. Es könnte sich aber eine Verbesserung der Diffusion von Adrenalin aus dem Blute und der Passage des Überträgers von innervierten zu nichtinnervierten Elementen im Effektor bestenfalls wie eine echte Sensibilisierung auswirken. Sie würde jedenfalls die besonders deutliche Effektverlängerung nicht erklären können. Daneben sind noch zu berücksichtigen die Untersuchungen von *Heim*[10], der auf Grund seiner Ergebnisse zu dem Schluß kommt, daß eine Erhöhung der Permeabilität das Konzentrationsgefälle des Überträgers in das Zellinnere verkleinere und damit die Effekte sogar vermindere.

Unsere Versuche haben nun gezeigt, daß die Sensibilisierung durch Veritol und Cocain in jeder Hinsicht zu außerordentlich ähnlichen Bildern führt. So muß

man im Anschluß an die Untersuchungen von *Bayer* und *Wense*[11] die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß die Cocainwirkung ebenfalls auf einer Hemmung der Adrenalinzerstörung beruhen könnte, obwohl *Bacq*[12] an anderen Organen deutliche Unterschiede in der Wirkung des Cocains einerseits und seiner „antioxygènes" andererseits feststellen konnte und obwohl Substanzen bekannt sind, die bis zu einem gewissen Grade die Adrenalinzerstörung hemmen, aber keine Verstärkung seiner Wirkung hervorrufen sollen.

Aus den in Abb. 6 und 7 dargestellten Versuchen ist ersichtlich, daß die Möglichkeit eines direkten muskulären Angriffs des Veritols nicht ganz auszuschließen ist. Vor allem konnte bei sehr hohen Konzentrationen auf einen solchen geschlossen werden, da sie sowohl an der akut wie an der chronisch entnervten Pupille eine maximale Erweiterung brachten. Aber auch bei den in den angeführten Versuchen verwandten Konzentrationen ist der muskuläre Angriff darum nicht ganz auszuschließen, weil in allen Versuchen die sympathischen Fasern nur am Halse durchtrennt wurden. So bestand immer noch die Möglichkeit, daß noch gewisse sympathische Impulse den Dilatator pupillae erreichen, wenn ihr Ausmaß und Zahl auch stark vermindert sein mußte. Es scheint aber doch festzustehen, daß bei den kleinsten Konzentrationen, wie sie vor allem bei den klinisch üblichen Dosierungen zur Wirkung gelangen, mit einem direkten muskulären Angriff nicht zu rechnen ist.

Es bleiben also nach dieser Erörterung die festgestellten Wirkungen am besten deutbar durch die Befunde von *Gaddum* und *Kwiatkowski*. Allerdings ist wohl nicht anzunehmen, daß die Veritolwirkung allein in einer Hemmung der Adrenalinzerstörung besteht, wenn diese auch deutlich im Vordergrund steht, ebenso wie auch bei der Eserinwirkung nicht von einer alleinigen Wirkung auf die Cholinesterase gesprochen wird.

Klinische Folgerungen.

Die Fähigkeit kleiner Veritoldosen, Reize des Sympathicus zu sensibilisieren, erklärt die eingangs angeführte Tatsache, daß das Mittel bei oraler Verabreichung wirksam ist, obwohl es in der Leber weitgehend zerstört wird. Nach der obigen Erörterung ist wohl die Erklärung dieser Wirkung darin zu finden, daß das Veritol in sehr geringen Konzentrationen die Fähigkeit besitzt, die Adrenalinzerstörung zu hemmen und die Auswirkung tonischer, sympathischer Impulse zu verstärken. Mit einem muskulären Angriff ist bei diesen Konzentrationen wohl nicht zu rechnen.

Weiterhin erklärt sich die viel geringere Wirkung des Mittels im Kollaps und die besonders günstige Wirkung der Kombination von Veritol mit dem zentral angreifenden Cardiazol. Denn es wird hierbei nicht nur die Zahl der vom Zentrum ausgehenden Impulse erhöht werden, sondern auch gleichzeitig die Wirkung jedes dieser Impulse verstärkt und deren Summation verbessert.

Eine günstigere Wirkung wäre weiterhin von verteilten Dosen als von einmaligen großen Gaben zu erwarten. Es wäre allerdings denkbar, daß hier die eintretende Tachyphylaxie störend wirken könnte. Diese Frage ist aber immer nur mit großen Konzentrationen geprüft worden.

In unseren Versuchen bei Wiederholung von Veritolinjektionen und -installationen in der angegebenen Dosierung (um 1:1000) konnten die Erscheinungen einer Tachyphylaxie nicht festgestellt werden. Es wurde immer wieder eine verstärkte „Sensibilisierung" oder eine Wiederherstellung gefunden, falls die zuerst erreichte zum Teil wieder abgeklungen war. Es ließ sich also immer eine „Sensibilisierung" erreichen, nie aber eine Wirkungslosigkeit oder gar eine „Desensibilisierung".

Zusammenfassung.

Es werden an der Pupille des Kaninchens Untersuchungen ausgeführt über die Veränderungen, die die Effekte einer Sympathicusreizung und einer Adrenalininjektion durch Instillation von Veritol in den Bindehautsack erfahren.

Sowohl bei Adrenalininjektionen wie auch bei Reizung des Halssympathicus nach dessen präganglionärer Durchtrennung findet sich nach der Veritolgabe eine wesentliche Effektverstärkung, die mehr durch die Verlängerung als durch die Erhöhung der Effekte hervorgerufen wird.

Reizversuche mit wiederholten Reizserien bringen als Folge der Effektverlängerung eine starke Superposition der Effekte nach Veritol. Es wird von der Möglichkeit einer durch das Veritol bewirkten Verlängerung der Summationszeit des Systems gesprochen.

Die Wirkungen des Veritols werden mit einer Blockade der Adrenalinzerstörung gedeutet, wie sie von *Gaddum* und *Kwiatkowski* für das Ephedrin gezeigt wurde. Daneben wird aber auch auf einen direkten muskulären Angriffspunkt geschlossen.

Entsprechend findet sich bei Versuchen, in denen einseitig der Halssympathicus durchschnitten wurde, nach einer Veritolinjektion auf der Seite mit intakter Innervation eine wesentlich stärkere Mydriasis als auf der anderen, die keine oder nur geringe Impulse erhält.

Zu allen Hauptversuchen werden Vergleichsversuche mit Cocain angestellt, die grundsätzlich dieselben Veränderungen ergeben, wie sie nach Veritol gefunden wurden.

Die Befunde werden im Zusammenhang mit verschiedenen Theorien über die Erregungsübertragung ausführlich besprochen.

Als klinische Folgerung wird die günstige Wirkung des Veritols in der Kombination mit Cardiazol besprochen. Weiterhin wird Günstiges von verteilten kleinen Dosen erwartet.

Schrifttum.

[1] *Drake, Miles E., R. John F. Renshaw, Fred S. Modern* and *C. H. Thienes:* J. of Pharmacol. **66**, 251 (1939). — [2] *Schaumann, O.:* Arch. f. exper. Path. **138**, 208 (1928). — [3] *Gaddum, J. H.* and *H. Kwiatkowski:* J. of Physiol. **94**, 87 (1938). — [4] *Rein, H.:* Arch. f. exper. Path. **187**, 617 (1937). — [5] *Koch, E.:* Vlaamsch geneesk. Tijdschr. **1938**, Nr 26. — [6] *Munch* and *Hartung:* Amer. J. Pharmac. **19**, 87 (1938). — [7] *Scheider, M.* u. *Ch. Maltesos:* Erscheint demnächst in Pflügers Arch. — [8] *Maltesos, Ch.:* Pflügers Arch. **241**, 129 (1938). — [9] *Cannon, W. B.* and *A. Rosenblueth:* Autonomic neuroeffector systems. New York 1937. — [10] *Heim, F.:* Arch. f. exper. Path. **192**, 1 (1939). — [11] *Bayer, G.* u. *Th. Wense:* Arch. f. exper. Path. **188**, 114 (1938). — [12] *Bacq, Z. M.:* Arch. internat. Physiol. **44**, 15 (1936).

Lebenslauf.

Am 4. August 1916 wurde ich in Berlin als Sohn des Arztes Dr. Aristote Siniossoglou und seiner Ehefrau, geb. Reiche, geboren. Ich habe die griechische Staatsangehörigkeit, evangelische Konfession und bin seit Geburt im Deutschen Reich ansässig.

Nach Besuch einer Vorschule wurde ich Ostern 1926 im staatl. Arndt-Gymnasium in Berlin-Dahlem aufgenommen, wo ich Ostern 1936 auf der humanistischen Abteilung meine Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1936 begann ich meine medizinischen Studien an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin. Nach bestandenem Vorphysikum siedelte ich nach Würzburg über und legte dort im Sommersemester 1938 das Physikum ab.

Wieder nach Berlin zurückgekehrt, studierte ich hier 5 klinische Semester und meldete mich im Juli 1940 zum medizinischen Staatsexamen.

Berlin, im August 1940.